

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 02/10687

24 SEP 2004

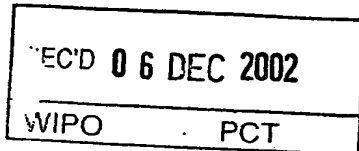
15.10.02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 3月27日



出願番号
Application Number:

特願2002-088321

[ST.10/C]:

[JP2002-088321]

出願人
Applicant(s):

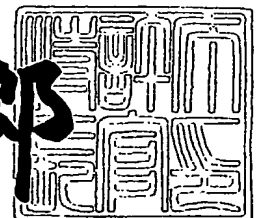
沢井製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSFERRED
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2002年11月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2002-3090798

Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 SW-14-001

【提出日】 平成14年 3月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 35/08

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市旭区赤川 1 丁目 4 番 2 5 号 沢井製薬株式会社内

 【氏名】 正垣 武志

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市旭区赤川 1 丁目 4 番 2 5 号 沢井製薬株式会社内

 【氏名】 柿田 孝雄

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市旭区赤川 1 丁目 4 番 2 5 号 沢井製薬株式会社内

 【氏名】 三浦 卓

【特許出願人】

 【識別番号】 209049

 【氏名又は名称】 沢井製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100095832

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 細田 芳徳

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 050739

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

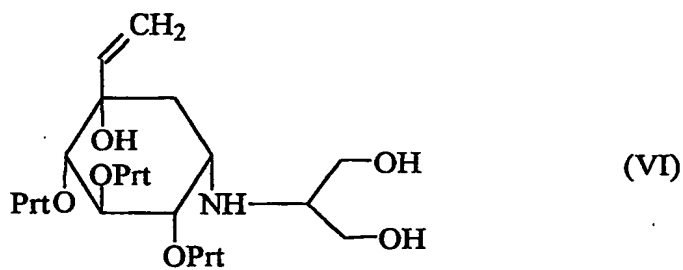
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ボグリボースの製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(VI):

【化 1】

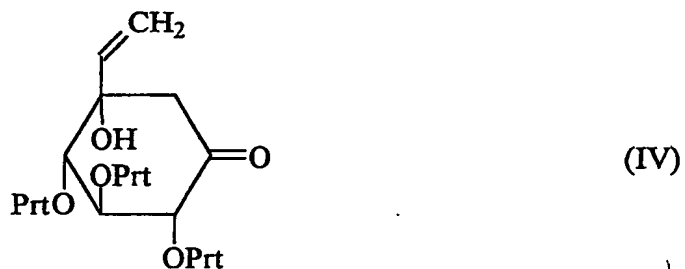


(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるイノシトール誘導体。

【請求項 2】 Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項 1 記載のイノシトール誘導体。

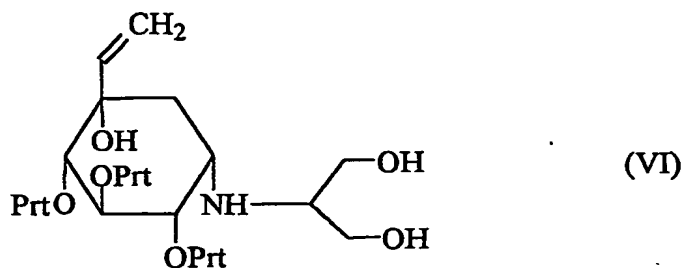
【請求項 3】 式(IV):



(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させることを特徴とする式(VI):

【化 3】



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体の製造法。

【請求項 4】 ジヒドロキシアミノ化剤が式(V):

【化 4】

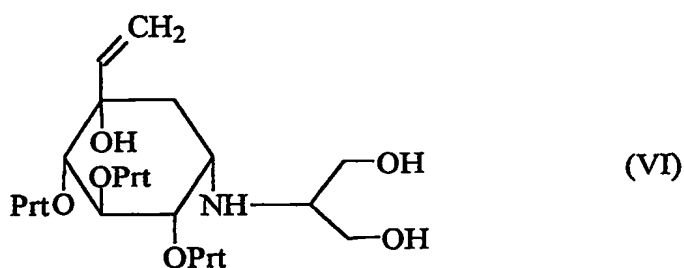


で表される2-アミノ-1,3-プロパンジオールまたはその誘導体である請求項3記載のイノシトール誘導体の製造法。

【請求項 5】 Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項 3 または 4 記載のイノシトール誘導体の製造法。

【請求項 6】 式(VI):

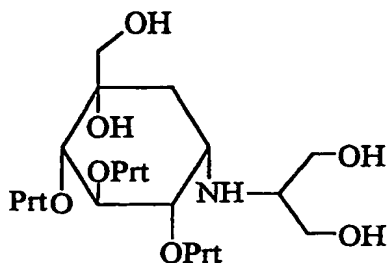
【化 5】



(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるイノシトール誘導体を酸化させ、得られた式(VII):

【化 6】

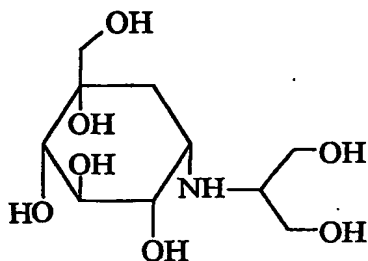


(VII)

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール化合物の保護基であるPrt 基を脱保護させることを特徴とする式(VIII):

【化 7】



(VIII)

で表されるボグリボースの製造法。

【請求項 7】 Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項 6 記載のボグリボースの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、イノシトール誘導体およびその製造法、ならびに該イノシトール誘導体を製造中間体として用いるボグリボースの製造法に関する。ボグリボースは、 α -グルコシダーゼ阻害剤として糖尿病患者などの治療に有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

ボグリボースを製造する方法としては、例えば、農薬として海外で市販されているバリダマイシンを微生物の培養液に添加することにより、ボグリボースの中

間体であるバリエナミンを製造し（特公平 2 - 2 5 8 9 号公報）、得られたバリエナミンからバリオールアミンを製造した後（特公平 3 - 1 6 3 3 4 号公報）、バリオールアミンを用いてボグリボースを製造する方法（特公平 2 - 3 8 5 8 0 号公報）が知られている。

【 0 0 0 3 】

しかしながら、この方法によれば、大量の培養上清からバリエナミンを精製するのに多大な労力と時間を要するので、生産効率の観点から好ましい方法であるとはいえない。また、この方法では、バリエナミンから得られたバリオールアミンを用いてボグリボースを製造する際に、バリエナミンおよびバリオールアミンは、いずれも極性が高いので、通常の精製方法では両者の分離が困難であることから、高純度を有するボグリボースを製造することが困難であるという欠点がある。さらに、この方法においては、試薬として毒物指定されているシアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_3CN) が用いられているため、人体に対する安全性の面で好ましい方法であるとはいえない。

【 0 0 0 4 】

前記方法を改良したボグリボースの完全合成法として、グルコースからボグリボースを製造する方法が知られている（特許第 2 5 9 3 6 7 7 号明細書）。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、この方法で用いられているトリフルオロ酢酸や脱ハロゲン化剤であるトリ-*n*-ブチルスズは、いずれも毒性が強いため、特殊な製造設備を必要とするのみならず、これを用いた後の廃液の取扱いにおいて問題がある。

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造しうる方法、ならびに該方法に好適に使用しうる製造中間体およびその製造法を提供することを目的とする。

【 0 0 0 7 】

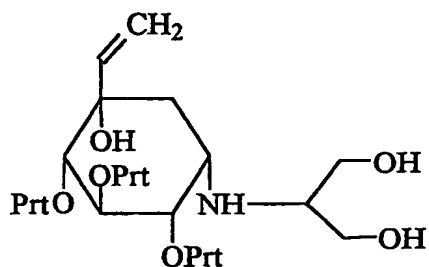
【課題を解決するための手段】

即ち、本発明の要旨は、

(1) 式(VI):

【 0 0 0 8 】

【化 8】



(VI)

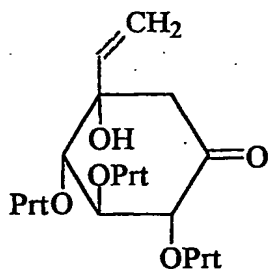
【 0 0 0 9 】

(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるイノシトール誘導体、

(2) 式(IV):

【 0 0 1 0 】



(IV)

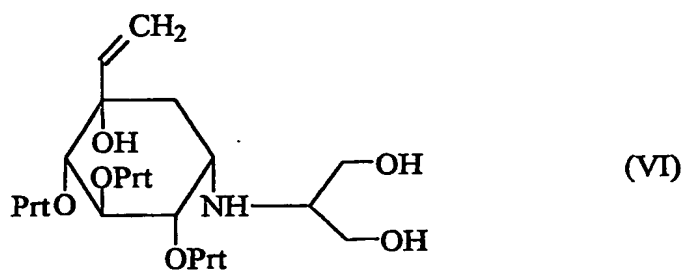
【 0 0 1 1 】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させることを特徴とする式(VI):

【 0 0 1 2 】

【化10】



【0013】

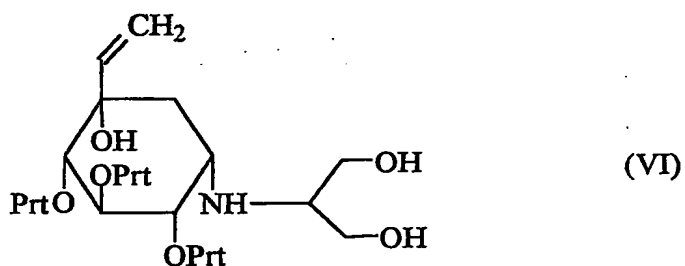
(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体の製造法、ならびに

(3) 式(VI):

【0014】

【化11】



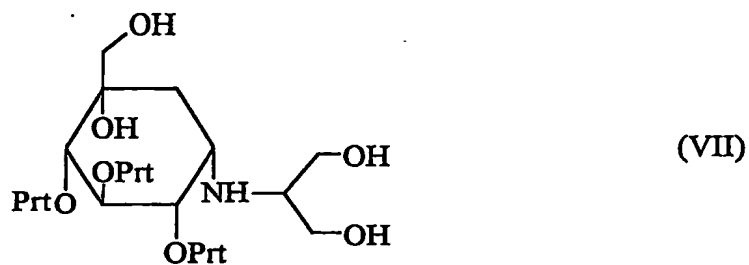
【0015】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体を酸化させ、得られた式(VII):

【0016】

【化12】



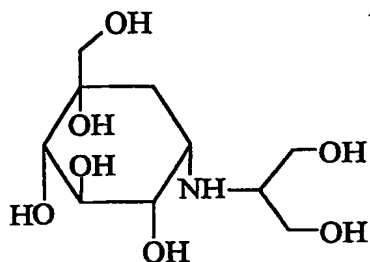
【0017】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール化合物の保護基であるPrt 基を脱保護させることを特徴とする式(VIII):

【0018】

【化13】



(VIII)

【0019】

で表されるボグリボースの製造法に関する。

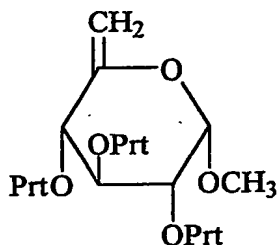
【0020】

【発明の実施の形態】

本発明の式(VI)で表されるイノシトール誘導体は、式(I):

【0021】

【化14】



(I)

【0022】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるヘキセノピラノシド誘導体を出発物質として用いることによって調製することができる。

【0023】

式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体は、安価でしかも容易に入手する化合物であり、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.

Org. Chem.) 1994年59巻3135-3141 頁に記載の方法にしたがってグルコースから容易に製造することができる。

【0024】

式(I)において、Prt は、水酸基の保護基を示す。Prt の代表例としては、置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基、シリル基などを挙げることができる。かかる置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの炭素数1~4のアルキル基、メトキシ基などの炭素数1~4のアルコキシ基、ニトロ基などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。

【0025】

Prt の具体例としては、ベンジル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、アセチル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。これらの中では、ベンジル基およびp-メトキシベンジル基が好ましい。

【0026】

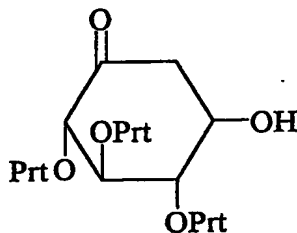
式(I)で表されるヘキセノピラノシド誘導体の代表例としては、メチル6-デオキシ-2,3,4- トリス-O-(フェニルメチル)- α -D- キシロ-5- ヘキセノピラノシド、メチル6-デオキシ-2,3,4- トリス-O-[(4-メトキシフェニル)メチル]- α -D-キシロ-5-ヘキセノピラノシドなどが挙げられる。

【0027】

まず、式(I)で表されるヘキセノピラノシド誘導体を用いて、式(II):

【0028】

【化15】



(II)

【0029】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるシクロヘキサノン誘導体を調製する。式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体から式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体を製造する方法としては、例えば、テトラヘドロンのレターズ (Tetrahedron Letters), 1996年37巻 649-652頁に記載の方法などが挙げられる。

【0030】

より具体的は、例えば、式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体を触媒の存在下で溶媒中で、Ferrier 転位を実施することにより、式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体を製造することができる。

【0031】

触媒としては、例えば、水銀化合物、パラジウム化合物、ニッケル化合物などが挙げられる。これらの中では、パラジウム化合物が好ましく、塩化パラジウムがより好ましい。

【0032】

例えば、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンなどを用いることができる。これらの中では、水とジオキサンとの混合溶媒、および水とアセトンとの混合溶媒が好ましい。

【0033】

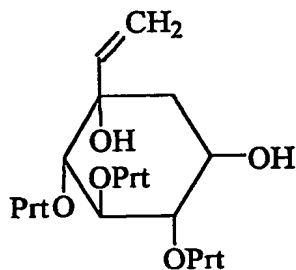
式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体をFerrier 転位させる際の温度は、20~100 ℃、とりわけ40~60℃であることが好ましい。

【0034】

次に、得られた式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体から、例えば、カーボハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research), 1990年 205巻、283-291頁に記載の方法にしたがって式(III):

【0035】

【化 16】



(III)

【0036】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体を製造することができる。より具体的には、式(I)で表されるシクロヘキサノン誘導体に付加反応を行うことにより、式(III)で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。

【0037】

式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体の付加反応は、適当な溶媒中で、アルケニル化剤の存在下で行うことができる。

【0038】

アルケニル化剤としては、例えば、ビニルマグネシウムブロミドなどが挙げられる。

【0039】

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジエトキシエタン、ジエトキシメタン、ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらはそれぞれ単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。これらの中では、トルエンが好ましい。

【0040】

式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体の付加反応を行うに際しては、反応温度は-78 ~100 °C、とりわけ-78 °C ~室温であることが好ましい。

【0041】

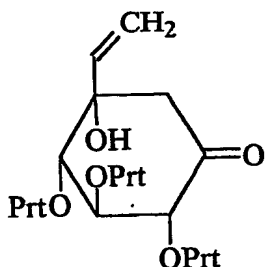
反応の際の雰囲気は、例えば、チッ素ガス、アルゴンガスなどの不活性ガスであることが好ましい。

【0042】

次に、得られた式(III)で表されるイノシトール誘導体から、例えば、カーボ
 ハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research), 1990年 205巻、283-291 頁
 に記載の方法に準じて式(IV):

【0043】

【化17】



(IV)

【0044】

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるシクロヘキサノン化合物を得ることができ、さらに式(I
 II)で表されるイノシトール誘導体を適当な溶媒中で酸化することにより、式(I
 V)で表されるシクロヘキサノン化合物を得ることができる。

【0045】

溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化
 メチレン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。これらの中では、ジメチルス
 ルホキシドが好ましい。

【0046】

酸化剤としては、例えば、三酸化硫黄-ピリジン錯塩、ジメチルスルホキシド
 -塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド-無水酢酸、ジメチルスルホキシド-
 無水トリフルオロ酢酸、ジメチルスルホキシド、ジシクロヘキシルカルボジイミ
 ド、クロクロム酸ピリジニウム(PCC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)、過ル
 テニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウム(TPAP)、2,2,6,6-テトラメチル-1-
 ピペリジニルオキシ(TEMPO)-過塩素酸ナトリウムなどが挙げられる。これらの中
 では、三酸化硫黄-ピリジン錯塩が好ましい。

【0047】

式(III)で表されるイノシトール誘導体と酸化剤とを反応させる際の反応温度は、通常、-78～40℃、とりわけ0～40℃であることが好ましい。

【0048】

次に、得られた式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化させることにより、本発明の式(VI)で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。

【0049】

式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物のジヒドロキシアミノ化は、溶媒中でジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いて実施することができる。

【0050】

ジヒドロキシアミノ化剤としては、例えば、式(V)：

【0051】

【化18】



【0052】

で表される2-アミノ-1,3-プロパンジオールおよびその誘導体が挙げられる。2-アミノ-1,3-プロパンジオールの誘導体の好適な例としては、例えば、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミンなどが挙げられる。これらの中では、2-アミノ-1,3-プロパンジオールが好ましい。

【0053】

ジヒドロキシアミノ化剤の量は、完全に原料化合物(IV)を消失させる観点から、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物1モルあたり、1～5モル、好ましくは2～3モルであることが望ましい。

【0054】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが挙げられるが、本発明はかかる例

示のみに限定されるものではない。これらの溶媒の中では、メタノールが好ましい。溶媒の量は、特に限定がないが、通常、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物に対して同容量～20倍容量であることが好ましい。

【 0 0 5 5 】

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウムやボランなどのボラン誘導体、水素化リチウムアルミニウム、パラジウム炭素や水酸化パラジウムなどのパラジウム触媒などが挙げられるが、これらの中では、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

【 0 0 5 6 】

還元剤の量は、完全に原料を消失させる観点から、1モルあたり、1～10モル、好ましくは3～5モルであることが望ましい。

【 0 0 5 7 】

式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物のジヒドロキシアミノ化は、例えば、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物およびジヒドロキシアミノ化剤を溶媒に溶解させた後、得られた溶液に還元剤を添加することによって行うことができる。この溶液の液温は、-10～30℃、好ましくは-10℃～室温であることが望ましい。

【 0 0 5 8 】

還元剤を前記溶液に添加して得られた溶液の液温を0～50℃、好ましくは0～30℃に維持しながら、必要に応じて攪拌することにより、ジヒドロキシアミノ化を行うことができる。反応時間は、特に限定がないが、通常、1～24時間程度である。

【 0 0 5 9 】

かくして、式(VI)で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。なお、イノシトール誘導体は、得られた反応混合物から溶媒を留去し、残渣に水を添加して酢酸エチルなどで抽出することによって単離することができる。

【 0 0 6 0 】

得られた式(VI)で表されるイノシトール誘導体は、白色固体であり、ボグリボースの製造中間体として好適に使用しうるものである。

【0061】

式(VI)で表されるイノシトール誘導体の代表例としては、3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールなどが挙げられる。

【0062】

次に、得られた式(VI)で表されるイノシトール誘導体を製造中間体として用いることにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

【0063】

より具体的には、例えば、以下の方法によって、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

【0064】

まず、式(VI)で表されるイノシトール誘導体を酸化させる。イノシトール誘導体の酸化は、例えば、イノシトール誘導体を溶媒に溶解させたのち、得られた溶液にオゾン吹き込むことにより、オゾン酸化させることができる。

【0065】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、水、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ヘキサン、塩化メチレンなどが挙げられる。これらの中では、メタノールと塩化メチレンとの併用が好ましい。

【0066】

溶液におけるイノシトール誘導体の濃度は、特に限定がないが、通常、5～30 w/v %であることが好ましい。

【0067】

なお、オゾン酸化の終点は、例えば、薄層液体クロマトグラフィーによりイノシトール誘導体のスポットが消失したことにより、確認することができる。

【0068】

イノシトール誘導体の酸化終了後には、オゾニドを分解させるために、例えば、水素化ホウ素ナトリウムやボランなどのボラン誘導体、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を前記溶液に添加することが好ましい。この場合、還元剤の量は、完全にオゾニドを分解させる観点から、式(VI)で表されるイノシトール誘

導体 1 モルあたり、3～10モル、好ましくは4～6モルであることが望ましい。

【0069】

次に、得られた溶液の pH は、過剰の還元剤を分解させるために、3～5に調整することが好ましい。その pH 調整剤としては、例えば、希塩酸、リン酸、酢酸などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。

【0070】

また、この溶液の pH は、得られる式(VII) で表されるイノシトール化合物を抽出するために、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液で、8～12、好ましくは10～12に調整することが望ましい。

【0071】

かくして式(VII) で表されるイノシトール化合物を得ることができる。得られたイノシトール化合物は、例えば、塩化ナトリウム水溶液などで洗浄した後、クロロホルムなどで抽出して単離した後、必要により、精製することにより、得ることができる。このイノシトール化合物は、白色固体の化合物であることができる。

【0072】

このイノシトール化合物の代表例としては、3,4-ジデオキシ-4-[[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-2-C- (ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピー イノシトールなどが挙げられる。

【0073】

次に、得られたイノシトール化合物を触媒の存在下で保護基であるPrt の脱保護を行うことにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

【0074】

イノシトール化合物の保護基(Prt基) の脱保護は、イノシトール化合物を溶媒に溶解させた後、これに触媒および水素源を添加することによって行うことができる。

【0075】

溶媒としては、例えば、エタノールなどのアルコールを用いることができる。溶媒の量は、特に限定がないが、通常、イノシトール化合物 1 g あたり、5～30

mL程度であればよい。

【0076】

触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、酸化プラチナ、ラネーニッケルなどを用いることができる。これらの中では、パラジウム-黒が好ましい。触媒の量は、特に限定がなく、通常、イノシトール化合物1gあたり、100～1000mg程度であればよい。

【0077】

水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸アンモニウムなどの水素化剤や、加圧下の水素ガスなどを用いることができる。なお、水素源の量は、通常使用される量であればよく、特に限定がない。

【0078】

保護基の脱保護を行う際の雰囲気は、特に限定がないが、例えば、アルゴンガス、チッ素ガスなどの不活性ガス雰囲気であることが好ましい。

【0079】

また、イノシトール化合物の保護基の脱保護を行う際の溶液の液温は、0～10℃、好ましくは室温～60℃であることが好ましい。

【0080】

かくして、イノシトール化合物の保護基であるPrt基の脱保護を行うことにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

【0081】

得られたボグリボースは、例えば、濾過、濃縮、洗浄、抽出、精製などの通常の方法により、単離して回収することができる。

【0082】

かくして得られたボグリボースは、 α -グルコシダーゼ阻害剤として糖尿病患者などの治療に好適に使用しうるものである。

【0083】

本発明のボグリボースの製造法によれば、安価でしかも容易に入手しうるヘキサピラノシド誘導体を出発原料として、選択性よく高収率でボグリボースの製造中間体であるイノシトール誘導体を得ることができる。さらにイノシトール誘

導体の保護基であるPrt を脱保護させることにより、イノシトール誘導体とボグリボースとの極性の差異により、高純度のボグリボースを得ることができる。

【 0 0 8 4 】

【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【 0 0 8 5 】

製造例 1 [[2S-(2 α , 3 β , 4 α , 5 α)]-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと [2S-(2 α , 3 β , 4 α , 5 β)]-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの混合物の調製]

室温下、メチル 6- デオキシ-2,3,4- トリス-0-(フェニルメチル)- α -D- キシロ-5- ヘキセノピラノシド2.0gのジオキサン60mLと水30 mL の懸濁溶液に塩化パラジウム39mgを加え、45℃で16時間攪拌した。

【 0 0 8 6 】

反応終了後、反応混合物に水100mL を注ぎ、酢酸エチルにより抽出した (100 mL \times 1)。次に、抽出物を水洗し(100mL \times 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下溶媒留去し、残渣を酢酸エチル5mL とn-ヘキサン50mLで結晶化することにより、[2S-(2 α , 3 β , 4 α , 5 α)]-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと [2S-(2 α , 3 β , 4 α , 5 β)]-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの混合物 1.40 gを白色綿状結晶として得た (収率: 72.4%)。

【 0 0 8 7 】

FT-IR(ν , cm^{-1} , KBr): 3494, 1723, 1497, 1453, 1093, 741, 697

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 2.44(dd, $J=3.9, 15.0\text{Hz}$), 2.38-2.58(m), 2.68(dd, $J=3.9, 15.0\text{Hz}$), 2.72-2.81(m), 3.62-3.75(m), 3.75-3.84(m), 3.98-4.08(m), 4.14-4.21(m), 4.21-4.28(m), 4.55(d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.56(d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.67-5.07(m), 7.22-7.42(m)

【 0 0 8 8 】

製造例 2 [3-デオキシ-2-C- エテニル-1,5,6- トリス-0-(フェニルメチル)-D-エ

ピー イノシトールと 3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-ミオ-イノシトールの混合物の調製]

アルゴン気流中室温下、[2S-(2 α ,3 β ,4 α ,5 α)]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと[2S-(2 α ,3 β ,4 α ,5 β)]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの混合物(4.33g,10mmol)を乾燥トルエン90mLに溶解させた。これを-78℃に冷却した後、1.0Mビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液50mLを滴下し、同条件下で2時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。

【0089】

反応終了後、得られた反応混合物に1mol/L塩酸水溶液100mLを注意深く注いだ後、酢酸エチルにより抽出した(100mL×1)。有機相を水(100mL×1)と飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL×1)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下溶媒を留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=65:35)により精製し、目的物を含むフラクションを集め、減圧下で溶媒を留去した。

【0090】

得られた淡黄色粘状物をn-ヘキサンで結晶化することにより、3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピー イノシトールと 3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-ミオ-イノシトールの混合物3.03gを白色固体として得た(収率：65.8%)。

【0091】

FT-IR(ν , cm⁻¹, KBr):3541, 3472, 3031, 2913, 1497, 1453, 1066, 736, 698
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ):1.56(dd, J=3.3, 15.3Hz), 2.07(dd, J=3.3, 15.3Hz), 3.38(d, J=9.9Hz), 3.46(dd, J=3.3, 9.9Hz), 4.10(t, J=9.9Hz), 4.10-4.18(m), 4.63(d, J=10.5Hz), 4.70-4.90(m), 4.99(d, J=10.5Hz), 5.20(dd, J=1.5, 10.8Hz), 5.42(dd, J=1.5, 17.1Hz), 5.77(dd, J=10.8, 17.1Hz), 7.22-7.41(m)

【0092】

製造例3 [2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 α)]-5-エテニル-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(

フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの調製]

3-デオキシ-2-C- エテニル-1,5,6- トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ- イノシトールと3-デオキシ-2-C- エテニル-1,5,6- トリス-0-(フェニルメチル)-D-ミオ- イノシトールの混合物2.99g を乾燥ジメチルスルホキシド溶液15mLおよびトリエチルアミン5.43mLに溶解させた。室温下、三酸化硫黄ピリジン錯塩3.10g の乾燥ジメチルスルホキシド溶液15mLを滴下した後、同条件下で1時間攪拌した。

【0093】

反応終了後、得られた反応混合物に水100mL を注ぎ、酢酸エチルにより抽出した(100mL×1)。有機相を1mol/L塩酸水溶液(100mL×1)と水(100mL×1)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下で溶媒を留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)により精製した。得られた粘状物をn-ヘキサンで結晶化することにより、2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 α)]-5- エテニル-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノン2.49g を白色固体と得た(収率:83.7%)。

【0094】

FT-IR(ν , cm^{-1} , KBr):3549, 3032, 2908, 2872, 1737, 1497, 1454, 1129, 1027, 755, 700

【0095】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ):2.47(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 2.55(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 3.78(d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.02(t, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.15(d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.57(d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 4.67(d, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 4.76(d, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 4.85(d, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 4.97(d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 5.25(dd, 1H, $J=1.2, 10.5\text{Hz}$), 5.41(d, 1H, $J=1.2, 16.8\text{Hz}$), 5.90(dd, 1H, $J=10.5, 16.8\text{Hz}$), 7.20-7.42(m, 15H)

【0096】

実施例1 [3,4- ジデオキシ-2-C- エテニル-4-[[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ- イノシトールの製造]

室温下、[2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 α)]-5- エテニル-5- ヒドロキシ-2,3,4- トリス

(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノン1.50g と2-アミノ-1,3-プロパンジオール894mg を乾燥メタノール 25mL 中で20時間攪拌した。これに、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム742mg を加え、室温で16時間攪拌した。

【 0 0 9 7 】

得られた反応混合物から減圧下で溶媒を留去した。残渣に水50mLを注ぎ、酢酸エチルにより抽出した (50mL×1)。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後 (50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液から溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製した。

【 0 0 9 8 】

かくして、3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトール1.27g を白色固体として得た (収率: 72.6%)。

【 0 0 9 9 】

融点: 138-139°C

FT-IR(ν , cm^{-1} , KBr): 3580, 3416, 3312, 1498, 1454, 1362, 1093, 1040, 925, 741, 700

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.36(dd, 1H, $J=3.0, 15.3\text{Hz}$), 1.93(dd, 1H, $J=3.0, 15.3\text{Hz}$), 2.74-2.84(m, 1H), 3.30(d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$), 3.36-3.45(m, 1H), 3.61(dd, 1H, $J=4.5, 9.9\text{Hz}$), 3.36-3.45(m, 4H), 4.08(t, 1H, $J=9.9\text{Hz}$), 4.60-4.83(m, 6H), 5.13(dd, 1H, $J=1.8, 10.8\text{Hz}$), 5.39(dd, 1H, $J=1.8, 17.4\text{Hz}$), 5.76(dd, 1H, $J=10.8, 17.4\text{Hz}$), 7.20-7.42(m, 15H)

【 0 1 0 0 】

実施例 2 [3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールの製造]

3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトール700mg を塩化メチレン:メタノール(4:1)30mL に溶解し、 -78°C でオゾン(O_3)をバブリ

ングした (TLC で原料のスポットが消失するまでに要した時間: 約4 時間)。

【0101】

得られた反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム198mg を加え、室温で1 時間反応させた後、これに、1mol/L塩酸水溶液20mLを加え、pHを4 に調整した。

【0102】

次に、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液によりpHを12に調整した後、クロロホルムで抽出した(50mL ×1)。有機相を水(50mL ×1)と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後(50mL ×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過により除き、濾液から溶媒を減圧下で留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール=9:1)により精製すると3,4-ジデオキシ-4-[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ- イノシトール604mg が白色泡状固体として得られた (収率: 85.5%)。

【0103】

FT-IR(ν , cm^{-1}): 2874, 1497, 1454, 1359, 1069, 734, 697

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.26(dd, 1H, $J=3.0$, 15.3Hz), 2.10(dd, 1H, $J=3.0$, 15.3Hz), 2.76-2.88(m, 1H), 3.17-3.26(m, 1H), 3.33(d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$), 3.40-3.56(m, 4H), 3.62(dd, 1H, $J=4.5$, 9.9Hz), 3.66-3.85 (m, 4H), 4.16(t, 1H, $J=9.9\text{Hz}$), 4.60-5.00(m, 6H), 7.22-7.40(m, 15H)

【0104】

実施例3 [3,4- ジデオキシ-4-[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ- イノシトールの製造]

アルゴン気流中室温下で、3,4-ジデオキシ-4-[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ- イノシトール100mg をメタノール1.9mL に溶解した後、90%ギ酸0.1mL とパラジウム黒20mgを順に加え、60℃で6 時間攪拌した。反応混合物から触媒を吸引ろ過により除去し、得られた濾物をメタノールと水の混合溶媒[メタノール: 水 (容量比)=1:1] 3mL で洗浄した後、濾液から溶媒を減圧留去した。

【0105】

得られた残渣を強酸性イオン交換樹脂（ダウ・ケミカル社製、商品名：DOWEX 50W×8）（ H^+ 型）のカラムクロマトグラフに付し、カラムを水洗した後、目的物を 0.5Nアンモニア水で溶出した。溶出フラクションを減圧濃縮し、残渣を強塩基性イオン交換樹脂〔オルガノ（株）製、商品名：AMBERLITE CG-50〕（ NH_4 型）のカラムクロマトグラフに付し、水で溶出した。溶出フラクションを減圧濃縮し、残渣をエタノール 5mL 中で加熱還流した後、5℃の恒温槽中で一夜放置した。

【0106】

得られた析出固体を吸引により濾取し、3,4-ジデオキシ-4-[[2- ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル] アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ- イノシトール 33mgを得た（収率：65.0 %）。

【0107】

FT-IR(ν , cm^{-1} , KBr): 3459, 3297, 2955, 1089, 1057, 1037, 569

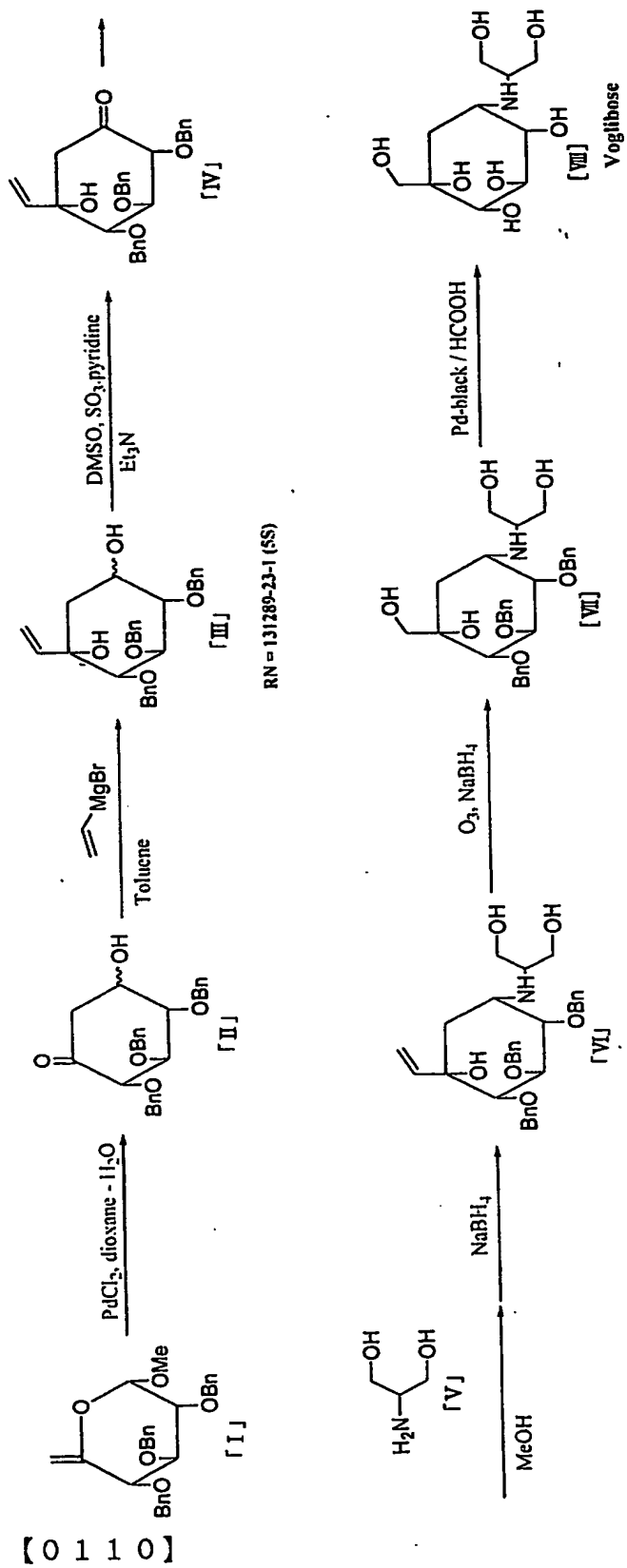
1H -NMR(300MHz, D_2O , δ): 1.51(dd, 1H), 2.05(dd, 1H), 2.83-2.90(m, 1H), 3.28-3.85(m, 10H)

【0108】

以上説明した本発明の製造法の概要をスキームに示すと以下のようになる。

【0109】

【化 19】



【0110】

【発明の効果】

本発明の製造法によれば、ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造することができる。また、本発明によれば、ボグリボースの製造に好適に使用しうるボグリボースの製造中間体である式(VI)で表されるイノシトール誘導体が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

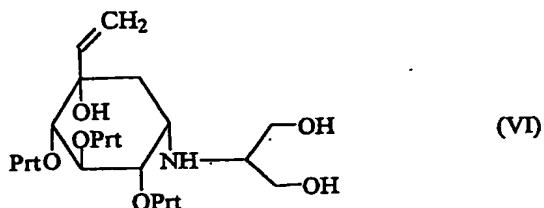
【課題】

ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造しうる方法、ならびに該方法に好適に使用しうる製造中間体およびその製造法を提供すること。

【解決手段】

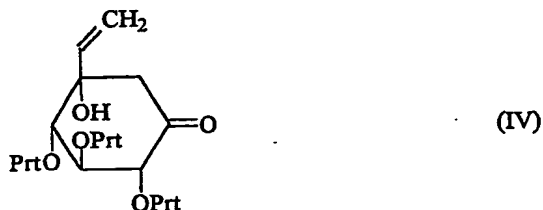
式(VI):

【化1】



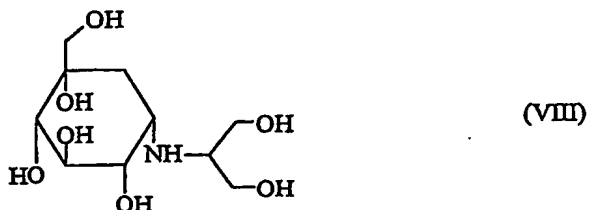
(Prt は水酸基の保護基を示す) で表されるイノシトール誘導体、式(IV):

【化2】



(Prt は前記と同じ) で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させるイノシトール誘導体の製造法、イノシトール誘導体を酸化させ、得られたイノシトール化合物の保護基であるPrt 基を脱保護させる式(VIII):

【化3】



で表されるボグリボースの製造法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000209049]

1. 変更年月日	1990年 8月17日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
氏 名	沢井製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.